

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07309710 A**

(43) Date of publication of application: **28 . 11 . 95**

(51) Int. Cl

**A61K 7/00**  
**A61K 7/48**  
**A61K 9/06**

(21) Application number: **06129871**

(22) Date of filing: **20 . 05 . 94**

(71) Applicant: **EISAI CO LTD**

(72) Inventor: **SHIBUSAWA KOICHI**  
**SAKAI TATSU**  
**OSAWA SHIGEMITSU**

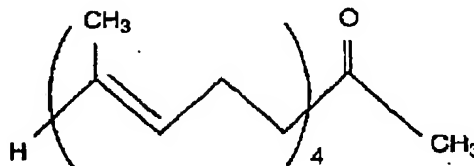
**(54) EXTERNAL BASE**

**(57) Abstract:**

**PURPOSE:** To obtain an external base having excellent skin chapping-preventive/ameliorating activity, useful as a skin humectant, containing, as active ingredient, teprenone known as a therapeutic agent for gastric ulcer/gastritis.

**CONSTITUTION:** This external base contains, as active ingredient, pref. 0.2-20wt.% of geranyl geranylacetone (generic name: teprenone) of the formula, which has excellent skin chapping-preventive/remedying activity and is useful as a skin humectant. This base is pref. used in the form of a cosmetic. Use of the teprenone of the formula as an external preparation gives the skin smooth and refreshing feel with no sticky feeling.

**COPYRIGHT: (C)1995,JPO**



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-309710

(43) 公開日 平成7年(1995)11月28日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/00	C			
7/48				
9/06	B			

審査請求 未請求 請求項の数5 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平6-129871

(22) 出願日 平成6年(1994)5月20日

(71) 出願人 000000217  
エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4丁目6番10号  
(72) 発明者 渋谷 孝一  
群馬県伊勢崎市除ヶ町387-15  
(72) 発明者 酒井 達  
埼玉県本庄市北堀450-247  
(72) 発明者 大沢 重光  
埼玉県本庄市見福1-10-12

(54) 【発明の名称】 外用基剤

(57) 【要約】

【目的】 使用感の優れた外用基剤及び肌荒れ防止改善剤を提供する。

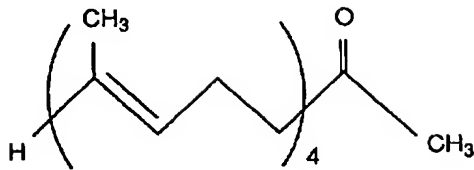
【構成】 テブレノン (化学名 グラニルグラニルアセトン) である外用基剤、肌荒れ防止改善剤。 テブレノン を外用基剤に使用することにより、外用剤のノビ、スベスベ感、ベタツキ感のなさ等において仕様感の優れたものとすることができる。また、テブレノンは肌荒れ防止・改善効果を有し、皮膚の潤いや柔軟性が高まる。

1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 構造式

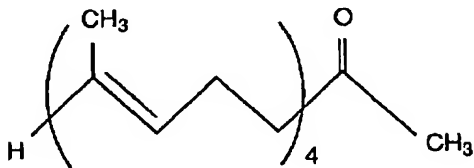
## 【化1】



で表される外用基剤。

## 【請求項2】 構造式

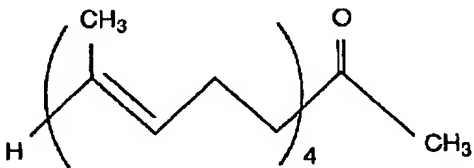
## 【化2】



で表される肌荒れ防止・改善剤。

## 【請求項3】 構造式

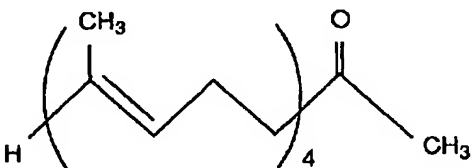
## 【化3】



で表される皮膚保湿剤。

## 【請求項4】 構造式

## 【化4】



で表される化合物を含有する肌荒れ防止・改善外用剤。

【請求項5】 外用剤が化粧料である請求項4記載の肌荒れ防止・改善外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、外用基剤または肌荒れ防止・改善剤に関する。

2

## 【0002】

【発明の背景及び従来の技術】 外用剤とは、身体の特定の場所に直接薬物を適用する方法で、軟膏剤、塗布剤、点眼剤等の剤形がある。外用剤の基剤のオイル成分としては、スクワラン、流動パラフィン、ホホバ油、オリーブ油、ミリスチン酸オクチルドデシルなどが使用されている。また、肌荒れ防止・改善には天然保湿因子、レシチン等の保湿成分を配合した外用剤が用いられている。

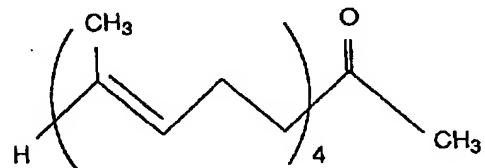
## 【0003】

10 【本発明が解決しようとする問題点】 従来使用されている外用基剤は、のび、べたつき等の使用感において必ずしも満足できるものではなく、よりすぐれた外用基剤の更なる開発が望まれている。また、肌荒れ防止・改善には保湿作用を有する物質を外用基剤に配合して外用剤を製造するが、両者の性質の違いから使用感の良い外用剤を製造する為には、高度な技術を必要としている。

## 【0004】

20 【課題を解決するための手段】 本発明者等は上述の課題を解決すべく鋭意検討した結果、意外にもテブレノンとして知られている、構造式(I)で示される化合物が外用基剤として優れており、更に優れた肌荒れ防止・改善作用を有していることを見だし、本発明を完成した。すなわち、本発明は構造式(I)

## 【化5】



構造式(I)

で表される外用基剤である。本発明は、また構造式(I)で表される肌荒れ防止・改善剤である。更に、本発明は構造式(I)で表される化合物を含有する肌荒れ防止・改善外用剤であり、皮膚保湿剤である。構造式(I)に示される化合物はグラニルグラニルアセトン、一般名テブレノンとして胃潰瘍・胃炎治療剤として広く用いられている。テブレノンは公知の方法により合成することができる(以下、構造式(I)で表される化合物をテブレノンと記す)。本発明における外用とは、身体の特定の場所に直接薬物を適用する方法で、軟膏剤、塗布剤、点眼剤等の剤形がある。本発明における外用基剤は、特に皮膚に塗布するための軟膏剤、クリーム剤、ローション剤等の基剤として優れているがこれらに限定されるものではない。

40 【0005】 外用基剤としての使用割合は特に限定されないが、全重量に対して0.1~50%であり、好ましくは0.1~30%、より好ましくは0.2~20%である。目的とする外用剤の剤形、配合される薬物等により他の外用基剤を任意に加えることができる。

\* 療用にも化粧用にも用いることができる。外用剤が化粧用である場合には本発明は肌荒れ防止・改善用化粧料である。

【0008】本発明にかかる外用剤は通常の方法により製造することができるが、本発明にかかる化合物は優れた外用基剤である為、非常に使用感の優れた外用剤とすることができる。またテプレノン是非常に安全性の高い化合物であり、それは本化合物が胃潰瘍・胃炎治療剤として広く用いられていることから分かる。本化合物の、急性毒性試験の結果を表1に示す。

【表 1】

急性毒性 LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物種	性	経口	筋肉内	皮下	腹腔内
マウス (ICR系)	♂	>15000	>5000	>10000	3750
	♀	>15000	>5000	>10000	3850
ラット (SD 系)	♂	>15000	>5000	>10000	>5000
	♀	>15000	>5000	>10000	5000 ~3500
イヌ (ビーグル)	♂	>1000	——	——	——
	♀	>1000	——	——	——

※に加温溶解し水相とした。油相に水相を添加後、ホモミキサーで攪拌し、室温まで冷却して外用クリームを得た。

【0011】

【表 2】

### 実験例 1 テブレノンの配合量と使用感比較

		比較例 1	試料 1	試料 2	試料 3
	原料	配合量 (g)	配合量 (g)	配合量 (g)	配合量 (g)
1 群	テブレノン	0	5	10	20
	流動パラフィン	20	15	10	0
	硬化油	3.5			
	ステアリン酸	1			
	セトステアリルアルコール	7			
	モノステアリン酸	3	同左	同左	同左
	プロピレングリコール				
	モノステアリン酸ポリオキシ	2.5			
	エチレンソルビタン (20モル)				
2 群	プロピレングリコール	8			
	メチルパラベン	0.2			
	精製水	加えて 100 g			

使用感について、女性10名の被験者により、官能評価

を行った。結果を表3に示す。

【0013】

\* 【表3】

\*

評価項目	試料 比較例 1	試料 1	試料 2	試料 3
クリームノビ	×	○	◎	◎
スベスベ感	×	○	◎	◎
サッパリ感	×	○	◎	◎
ベタツキ感の無さ	×	○	◎	◎

◎ : 非常に良い    ○ : 良い    × : 悪い

【0014】表3より明らかな様に、テブレノンを外用基剤として使用しない比較例1に対して、テブレノンを使用した実施例はいずれも良好なクリーム伸びと、スベスベ感、サッパリ感、ベタツキ感の無さを示した。その効果はテブレノン5g配合から現れ、10g以上では特に顕著であった。

※ 【0015】実験例2 汎用外用基剤との比較

表4に示す処方により、従来汎用されている外用基剤とテブレノンの使用感の違いを検討した。外用剤の製法は実験例1と同様とした。

【0016】

【表4】

実験例 II クリームの使用感改善効果

	試料 4	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5
原料	配合量 (g)	配合量 (g)	配合量 (g)	配合量 (g)	配合量 (g)
1群					
テブレノン	10	—	—	—	—
スクワラン	4	14	4	4	4
ミリスチン酸オクチルドデシル	3	3	13	3	3
流動パラフィン	—	—	—	10	—
オリブ油	—	—	—	—	10
d-δ-トコフェロール	0.1	同左	同左	同左	同左
硬化油	3.5				
ステアリン酸	1				
セトステアリルアルコール	6				
モノステアリン酸	3				
プロピレングリコール	—				
モノステアリン酸ポリオキシ	2.5				
エチレンソルビタン (20モル)	—				
グリチルリチン酸ジカリウム	0.2				
2群					
プロピレングリコール	8				
キシリトール	1				
メチルパラベン	0.2				
エデト酸ナトリウム	0.01				
精製水	加えて100g				

【0017】使用感の評価は、実験例1と同様に女性10名の被験者により官能評価を行った。結果を表5に示す。

★ 【0018】

【表5】

★

評価項目	試料 4	比較例			
		2	3	4	5
クリームのにじ	○	△	○	×	×
スベスベ感	○	△	×	×	×
サッパリ感	○	○	×	×	×
ベタツキ感の無さ	○	○	×	×	×
ギラツキ感の無さ	○	△	×	×	×

○ : 非常に良い, ○ : 良い, △ : やや良い, × : 悪い

表5より、テブレノンを用いると従来汎用されている外用基剤よりクリームのにじ、スベスベ感、サッパリ感、ベタツキの無さ、ギラツキの無さにおいて優れた外用剤が得られることが明らかである。

#### 【0019】実験例3 肌荒れ改善効果

表6に示すクリーム剤を用いて肌荒れ改善に対する効果を検討した。クリーム剤の製法は実験例1と同様とした。肌荒れ改善効果は、女性被験者10名に表5に示す試料を片方の前腕内側部に1日2回・2週間単純塗布させた。1週間及び2週間目にクリームを除去してスキン\*20

\*サーフィスハイドロメータ (Model IB-355, I.B.S. 社製) を用いて表皮角質層の伝導度の変化を測定した。片方の前腕内側部の無塗布部の伝導度を測定してコントロールとした。結果を図1に示した。図1に示したように、表6に示したクリーム剤を塗布することにより、塗布前に比べ1、2週間目共コンダクタンス値の上昇が見られた。このことから皮膚の潤いや柔軟性が高まり肌荒れ改善効果を有することが明らかである。

#### 【0020】

#### 【表6】

原料		配合量 (g)
1群	テブレノン	12
	スクワラン	12
	ミリスチン酸オクチルドデシル	5
	水添卵黄レシチン	1.5
	硬化油	2
	コレステロール	0.3
	α-δ-トコフェロール	0.1
	モノステアリン酸グリセリン	1.2
	モノステアリン酸プロピレングリコール	4
	ステアリン酸	1.5
2群	メチルパラベン	0.18
	プロピレングリコール	8
	キサンタンガム	0.05
精製水		加えて100g

#### 【0021】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、実施例は本発明にかかる製剤例を挙げたに過ぎず、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### ※【0022】

#### 【実施例1】

乳液

#### 【0023】

#### 【表7】

原料		配合量 (g)
1群	テブレノン	5
	酢酸トコフェロール	0.1
	ミリスチン酸オクチルドデシル	3.5
	部分水添大豆レシチン	3
	セトステアリルアルコール	1.5
	ステアリン酸	0.5
	モノステアリン酸グリセリン	1.5
	モノステアリン酸プロピレングリコール	0.7
	ジグリセリン	8
	メチルパラベン	0.2
2群	キサンタンガム	0.25
	エデト酸ナトリウム	0.01
	精製水	加えて100g

【0024】表7中の原料のうち1群を約80℃に加熱し攪拌・溶解し油相とした。2群も同様に約80℃に加熱溶解し、水相とした。油相に水相を添加後、ホモミキサーで攪拌し、室温まで冷却して乳液を得た。

【0025】

\*【実施例2】

化粧水

【0026】

【表8】

\*

原料		配合量	
1群	酢酸トコフェロール	0.05	g
	テブレノン	0.2	g
	ミリスチン酸オクチルドデシル	0.05	g
	水添卵黄レシチン	0.15	g
2群	d-δ-トコフェロール	0.01	g
	エタノール	12	ml
	プロピレングリコール	3	g
	アラントイン	0.2	g
	キサンタンガム	0.03	g
	メチルバラベン	0.1	g
	精製水	加えて100ml	

【0027】表8中の1群を約50℃で攪拌溶解し、その液を攪拌下の精製水の一部に添加した。その後、加熱し溶解した2群の液を添加して化粧水を得た。

【0028】

※【実施例3】

化粧液

【0029】

※20

【表9】

原料		配合量	
1群	テブレノン	2	g
	ミリスチン酸オクチルドデシル	0.6	g
	d-δ-トコフェロール	0.1	g
	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(50EO)	6	g
	エタノール	10	ml
2群	1,3-ブチレングリコール	3	g
	グリチルリチン酸ジカリウム	0.2	g
	キサンタンガム	0.15	g
	ジグリセリン	5	g
	D-ソルビトール液	8	g
	ヒアロン酸ナトリウム	0.02	g
	メチルバラベン	0.15	g
	エデト酸ナトリウム	0.01	g
精製水		加えて100ml	

【0030】表9中の1群を約50℃で攪拌溶解し、その液を攪拌下の精製水の一部に添加した。その後、加熱し均一に溶解した2群の液を添加して化粧液を得た。

【0031】

★【実施例4】

乳化型ファンデーション

【0032】

【表10】

★

原料		配合量 (g)
1群	テブレン	10
	スクワラン	6
	ミリスチン酸オクチルドデシル	4.5
	水添大豆レシチン	1.5
	硬化油	1.5
	コレステロール	0.3
	$\alpha$ -トコフェロール	0.1
	モノステアリン酸グリセリン	1
	モノステアリン酸プロピレングリコール	4
	ステアリン酸	1.5
2群	酸化チタン	10
	顔料	0.5
	1,3-ブチレングリコール	6
3群	メチルパラベン	0.2
	キサンタンガム	0.05
精製水		加えて 100 g

【0033】表10中の1群を加温溶解し、それに、混合した2群を添加し約75℃に保温して油相とした。3群を約80℃に加温溶解し、水相とした。油相に水相を添加した後、ホモミキサーで攪拌し、室温に冷却して乳液状ファンデーションを得た。

\* 【0034】

【実施例5】

親水軟膏

【0035】

\* 20 【表11】

原料		配合量 (g)
1群	白色ワセリン	15
	テブレン	20
	セトステアリルアルコール	15
	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (50EO)	4.5
	モノステアリン酸グリセリン	1.5
	$\alpha$ -トコフェロール	0.2
	プロピレングリコール	10
	メチルパラベン	0.1
2群	プロピルパラベン	0.1
	エデト酸ナトリウム	0.01
精製水		加えて 100 g

【0036】表11中の1群を加温溶解し、約75℃に保温した液に、2群を溶解した液を約75℃に加温後添加した。その後、室温まで攪拌しながら冷却した。

※ 【図面の簡単な説明】

【図1】図1は皮膚コンダクタンス値を示す図である。

【図1】

